Aus der Medizinischen Klinik I des Städtischen Krankenhauses
Friedrichshafen
Chefarzt: Professor Dr. med. H.-F. von Oldershausen

Untersuchungen über die Wirkung von Gastrin auf die Konzentrations- und Ausscheidungsfunktion der Niere für harnpflichtige Stoffe und Elektrolyte sowie den Vasopressinspiegel im Serum des Menschen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von

Rainer Fischbach
aus Friedrichshafen

1979

Aus der Medizinischen Klinik I des Städtischen Krankenhauses
Friedrichshafen
Chefarzt: Professor Dr. med. H.-F. von Oldershausen

Untersuchungen über die Wirkung von Gastrin auf die Konzentrations- und Ausscheidungsfunktion der Niere für harnpflichtige Stoffe und Elektrolyte sowie den Vasopressinspiegel im Serum des Menschen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Rainer Fischbach
aus Friedrichshafen

1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan:	Professor Dr.Dr.N.Schwenzer
Berichterstatter:	Professor Dr.H.F.von Oldershausen
	(Professor Dr.W.Dölle)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536516_0048

Herrn Prof. Dr. Dipl. Chem. H.-F. Frhr. von Oldershausen danke ich für die Anregung zu dieser Arbeit und die Möglichkeit, die Untersuchungen an der Medizinischen Klinik des Städtischen Krankenhauses in Friedrichshafen durchführen zu können.

Ganz besonderen Dank gebührt Herrn Dr. Ludwig von Berger, der durch seine unermüdliche Mithilfe und wissenschaftliche Unterstützung mir immer zur Seite stand.

Weiters gilt mein Dank Frl. Krebs für die technische Anleitung im Labor sowie Herrn Dr. Hans Wagner für seine Hilfe bei den radioimmunologischen Untersuchungen.

Inhaltsangabe

Seite

1. Einleitung

2. Methodik 3

2.1 Auswahl der Probanden und Versuchsablauf der Untersuchungen über die Wirkung von Pentagastrin auf die Ausscheidungsfunktion der Niere für harnpflichtige Stoffe (Teil I). 3

2.2 Versuchsablauf der Untersuchungen über die Wirkung von Pentagastrin auf den Vasopressinspiegel im Serum (Teil II). 5

2.3 Technik der Bestimmungsmethoden und der statistischen Auswertung der Ergebnisse. 5

3. Ergebnisse 8

3.1 Teil I: Untersuchungen bei 15 Patienten über die Wirkung von Pentagastrin auf die Konzentrationen von Harnstoff, Kreatinin, Natrium und Kalium im Serum, das Harnvolumen, die Konzentration von Harnstoff, Kreatinin, Natrium, Kalium, Kalzium und Magnesium im Urin sowie die Osmolalität des Urins. 8

3.2 Teil II: Untersuchung der Wirkung von Pentagastrin auf den Vasopressinspiegel im Serum von 3 Probanden. 21

4. Diskussion der Ergebnisse 24

5. Zusammenfassung 31

6. Schrifttumsverzeichnis 32

1. Einleitung

Untersuchungen der letzten Jahre haben gezeigt, daß Gastrin außer der Stimulierung der Säure- und Pepsinsekretion im Magen auch einen Einfluß auf die Regulation von Elektrolyt- und Säure-Basenhaushalt hat (KAPLAN u. Mitarb., 1972).

Außerdem bewirkt Gastrin eine Verminderung der Absorption von Wasser und Natrium im Ileum, sowie eine Zunahme der Sekretion von Kalium im Ileum und Jejunum (GINGELL u. Mitarb., 1968). Ferner stellten COOPER u. Mitarb. (1972) bei Ratten eine Stimulierung des Calcitonins unter Gastrinbelastung fest.

Zusätzlich scheint die Niere am Metabolismus des Gastrins beteiligt zu sein. NEWTON und JAFFE (1970) und v. BERGER u. Mitarb. (1974) konnten im Tierversuch eine Speicherung von radioaktiv markiertem Gastrin in den Nieren beobachten. Weiterhin untersuchten v. BERGER u. Mitarb. (1976) den Einfluß von Gastrin auf die Ausscheidungsfunktion der Niere bei Ratten und fanden eine signifikante Erhöhung der Konzentration von Natrium, Kalium, Chlorid und Harnstoff im Urin und Nierengewebe.

Im Folgenden soll die Wirkung von Gastrin auf die Ausscheidung von Natrium, Kalium, Kalzium, Magnesium, Harnstoff und Kreatinin durch die Nieren bei nierengesunden Patienten, sowie der mögliche Zusammenhang zwischen Osmolalität im Urin, Urinvolumen und Vasopressinspiegel im Serum von nierengesunden Probanden untersucht werden.

2. Methodik

2.1 Auswahl der Patienten und Versuchsablauf der Untersuchungen über die Wirkung von Pentagastrin auf die Konzentrations- und Ausscheidungsfunktion der Niere für harnpflichtige Stoffe und Elektrolyte (Teil I).

Für die Untersuchungen wurden 15 Patienten ausgewählt, die nach anamnestischen, klinischen und biochemischen Erhebungen keine Niereninsuffizienz aufwiesen (Tabelle I). Bei allen Patienten war aus medizinischen Gründen ein Blasenkatheter gelegt worden. Die Patienten waren nach Aufklärung mit der Untersuchung einverstanden.

Die Patienten blieben mindestens 12 Stunden vor Beginn der Untersuchung nüchtern und tranken in diesem Zeitraum 15 ml Wasser pro kg Körpergewicht. Sämtliche Medikamente wurden 2 Tage vor Versuchsbeginn abgesetzt, um eine etwaige Beeinflussung auszuschließen. 30 Minuten vor Beginn der Untersuchung wurde die Blase durch den bereits liegenden Blasenkatheter entleert. Danach wurde über 60 Minuten eine 5%ige Laevuloselösung mittels eines Perfusors (27 ml/h) intravenös infundiert (Vorphase). Anschließend wurde synthetisches Pentagastrin nach einer Empfehlung von WORMSLEY u. Mitarb. in einer Dosierung von 0,02 µg / kg KG / min ebenfalls mit dem Perfusor (27 ml/h) infundiert (Gastrininfusionsphase). Das Pentagastrin wurde hierfür in 40,5 ml Laevuloselösung verdünnt. Danach wurde erneut mit 5%iger Laevuloselösung über 30 Minuten infundiert (Nachphase). In der Vorphase, während der Infusion von Pentagastrin und in der Nachphase wurden verschiedene Blutproben entnommen. Blutdruck und Puls wurden in Abständen von 15 Minuten kontrolliert.

Geschlecht und Alter	Krankheitsdiagnose	Harnstoff i.S. (mg %)	Kreatinin i.S. (mg %)
männl.77 J.	Arterielle Durchblutungsstörung	40	1.1
weibl.68 J.	Darmblutung	42	1.0
männl.34 J.	Schlafmittelvergiftung	27	0.9
männl.56 J.	Schlafmittelvergiftung	31	0.8
weibl.50 J.	Schlafmittelvergiftung	24	1.0
weibl.47 J.	Schlafmittelvergiftung	28	0.8
weibl.70 J.	Herzinfarkt	54	1.1
weibl.60 J.	Subarachnoidalblutung	46	0.9
weibl.74 J.	Herzinsuffizienz	48	1.2
männl.75 J.	Herzrhythmusstörung	39	0.8
männl.65 J.	Apoplektischer Insult	52	1.1
weibl.78 J.	Apoplektischer Insult	49	0.9
weibl.45 J.	Schlafmittelvergiftung	32	0.9
männl.67 J.	Apoplektischer Insult	46	1.1
männl.19 J.	Schlafmittelvergiftung	36	0.8

Tabelle I: Harnstoff- und Kreatininkonzentrationen im Serum der untersuchten Patienten.

2.2 Versuchsablauf der Untersuchungen über die Wirkung von Pentagastrin auf den Vasopressinspiegel im Serum (Teil II).

Für diese Untersuchung hatten sich 3 freiwillige, nierengesunde Probanden zur Verfügung gestellt.

Die Probanden blieben 12 Stunden vor Beginn der Untersuchung nüchtern; sie tranken während dieser Zeit 15 ml Wasser pro kg Körpergewicht. Unmittelbar vor der Untersuchung wurden nochmals 15 ml Wasser pro kg Körpergewicht innerhalb von 10 Minuten getrunken. Nach 20 Minuten wurde spontan Urin gelassen und die ausgeschiedene Menge sofort in Form von Wasser nachgetrunken, wodurch eine konstante Hydrierung erreicht wurde.
Nach weiteren 30 Minuten wurde erneut Urin gelassen und die entsprechende Menge Wasser nachgetrunken. Nach einer Vorphase von 60 Minuten wurde Pentagastrin unter denselben Bedingungen, wie oben angegeben, infundiert, ebenfalls über 90 Minuten.

2.3 Technik der Bestimmungsmethoden.

2.3.1 Gewinnung von Blutproben

Für die Bestimmung von Elektrolyten, Harnstoff und Kreatinin im Serum wurden im Teil I der Untersuchungen 3 Blutproben à 5 ml entnommen (vor, sowie 90 und 180 Minuten nach Versuchsbeginn).

Für Teil II der Untersuchungen wurden 8 Blutproben à 5 ml entnommen (vor, 30, 60, 65, 70, 75, 80 und 90 Minuten nach Versuchsbeginn).

2.3.2 Gewinnung der Urinproben

Urin wurde nur für Teil I der Untersuchungen laborchemisch untersucht. Über den Blasenkatheter wurden in Abständen von 30 Minuten Urinproben in einen Meßzylinder zur Volumenbestimmung gelassen und davon 8 - 10 ml in ein Reagenzglas gegeben. Der Rest wurde verworfen. Die Untersuchung erstreckte sich über 210 Minuten, so daß von jedem Patienten 8 Urinproben untersucht wurden.

2.3.3 Bestimmung von Natrium und Kalium im Serum

Das Blut wurde hierfür 10 Minuten bei 4.000 U/min zentrifugiert und der Überstand abpipettiert. Das Serum wurde unverdünnt im Flammenphotometer gemessen.

2.3.4 Bestimmung von Harnstoff und Kreatinin im Serum

Harnstoff wurde nach der Urease-Methode bestimmt.
Kreatinin wurde mittels der Jaffé-Reaktion photometrisch gemessen.

2.3.5 Bestimmung von Natrium und Kalium im Urin

Der Urin wurde 1 : 1 mit agua dest. verdünnt und im Flammenphotometer gemessen.

2.3.6 Bestimmung von Kalzium und Magnesium im Urin

Kalzium und Magnesium wurden im Atomabsorptionsspektrophotometer gemessen.

2.3.7 Bestimmung von Harnstoff und Kreatinin im Urin

Harnstoff wurde nach der Urease-Methode bestimmt und hierfür 1 : 500 mit aqua dest. verdünnt.
Kreatinin wurde mittels der Jaffé-Reaktion ermittelt und 1 : 50 mit aqua dest. verdünnt.

2.3.8 Bestimmung der Osmolalität im Urin

Die Osmolalität wurde nach dem Prinzip der Gefrierpunktserniedrigung bestimmt.

2.3.9 Bestimmung von Vasopressin im Serum

Vasopressin wurde mit einem spezifischen Doppel-Antikörper-Radioimmunoassay bestimmt (WAGNER u. Mitarb., 1977).

2.3.10 Statistische Auswertung der Ergebnisse

Die absoluten Mengen wurden rechnerisch ermittelt. Es wurden die Mittelwerte ($\bar{x}$), Standardabweichung (SD) und die mittlere Abweichung vom Mittelwert (SEM) errechnet.
Weiterhin wurde der prozentuale Anstieg bzw. Abfall im Vergleich zum Ausgangswert (100 %) der Einzelproben errechnet und davon der Mittelwert bestimmt. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Student-t-Test für verbundene Stichproben.
Als Bezugsgröße beim Vergleichen der Stichproben wurde der Wert direkt vor Beginn der Pentagastrininfusion eingesetzt. Als signifikant wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von mindestens $p < 0{,}05$ angesehen.

3. Ergebnisse

3.1 Teil I: Untersuchungen bei 15 Patienten über die Wirkung von Pentagastrin auf die Konzentrationen von Harnstoff, Kreatinin, Natrium und Kalium im Serum, das Harnvolumen, die Konzentration von Harnstoff, Kreatinin, Natrium, Kalium, Kalzium und Magnesium im Urin sowie die Osmolalität des Urins.

3.1.1 Puls und Blutdruck änderten sich während der Pentagastrininfusion gegenüber dem Ausgangswert nicht. Nebenwirkungen wurden auf ausdrückliche Befragung hin nicht angegeben. Auch objektiv ließen sich keine Veränderungen feststellen.

3.1.2 Parameter im Serum

Die im Serum bestimmten Konzentrationen von Harnstoff, Kreatinin, Natrium und Kalium änderten sich nicht signifikant.

3.1.3 Parameter im Urin

3.1.3.1 Urinmenge (Abb. 1)

Während der letzten 30 Minuten vor Beginn der Pentagastrininfusion betrug die ausgeschiedene Urinmenge 43,3 $\pm$ 8,8 ml ($\bar{x} \pm$ SEM). In der ersten 30-Minuten-Periode nach Beginn der Pentagastrininfusion wurden 46,1 $\pm$ 9,1 ml ausgeschieden. In der folgenden Periode kam es zu einem Abfall auf 36,9 $\pm$ 10,2 ml,

der statistisch nicht signifikant war. Während der nächsten 30 Minuten fiel die Ausscheidung signifikant auf 30,5 ± 5,2 ml ab ($p < 0,05$). In der ersten Sammelperiode der Nachphase betrug die Urinmenge 27,1 ± 4,0 ml und war signifikant erniedrigt ($p < 0,025$). In den letzten 30 Minuten der Nachphase wurden 32,8 ± 6,3 ml ausgeschieden; auch diese Urinmenge lag noch signifikant unter dem Ausgangswert ($p < 0,025$).

3.1.3.2 Harnstoff (Abb. 2)

Die Ausgangskonzentration des Harnstoffs in der letzten Sammelperiode vor Pentagastrininfusion betrug 1,01 ± 0,14 g%. In der ersten Sammelperiode unter Pentagastrininfusion stieg die Konzentration im Mittel um 13 % auf 1,11 ± 0,17 g% ($p < 0,1$).

Die Konzentration in der zweiten Sammelperiode war signifikant erhöht und betrug 1,18 ± 0,17 g% ($p < 0,0025$), was einer Zunahme um 26 % entspricht. In der dritten Sammelperiode nach Beginn der Pentagastrininfusion betrug die Konzentration 1,21 ± 0,14 g%, im Vergleich zum Ausgangswert ein Anstieg um 35 % ($p < 0,0005$). In der ersten Sammelperiode nach Beendigung der Pentagastrininfusion stieg die Konzentration auf 1,29 ± 0,17 g% und lag damit um 43 % höher als der Ausgangswert ($p < 0,0005$). In der letzten Periode der Nachphase fiel die Konzentration gegenüber dem vorausgegangenen Wert wieder ab, lag aber mit 1,24 ± 0,20 g% noch um 39 % höher als der Ausgangswert ($p < 0,0005$).
Berechnet man die absoluten Harnstoffmengen der einzelnen Fraktionen, so ergeben sich keine signifikanten Änderungen.

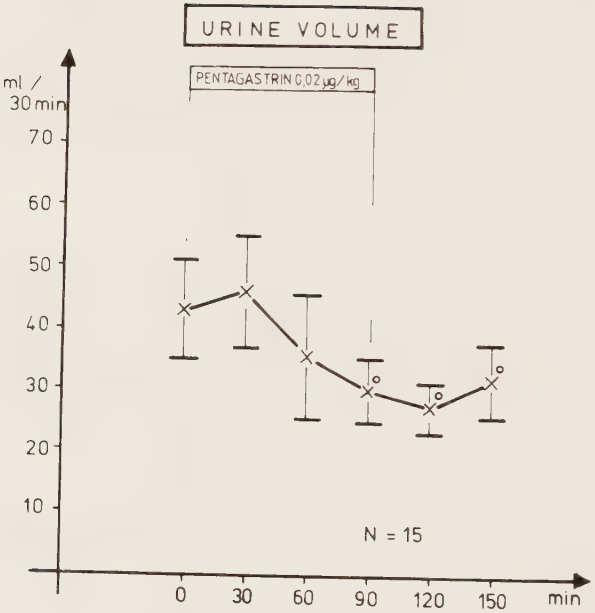

Abb. 1
Mittlere Abnahme des Urinvolumens nach Gabe von Pentagastrin bei 15 Patienten (Angaben in $\bar{x} \pm$ SEM; bei signifikanter Differenz gegenüber dem Ausgangswert sind die Mittelwerte durch Kreise gekennzeichnet).

3.1.3.3 Kreatinin (Abb. 3)

Die Ausgangskonzentration des Kreatinins in der Periode vor Pentagastrininfusion betrug 68,9 ± 14,5 mg%. 30 Minuten danach stieg die mittlere Konzentration um 11 % auf 74,8 ± 15,9 mg% ($p < 0,1$). Nach weiteren 30 Minuten lag die Konzentration bei 85,4 ± 15,5 mg%, entsprechend einer Zunahme um 38 % ($p < 0,005$). In der dritten Sammelperiode unter Pentagastrin betrug die Konzentration 92,7 ± 16,2 mg% und lag damit 59 % über dem Ausgangswert ($p < 0,005$). 30 Minuten nach Absetzen von Pentagastrin stieg die Konzentration weiter auf 105,3 ± 21,3 mg%, was einer Zunahme um 75 % entspricht ($p < 0,0025$). In der letzten Periode lagen die Werte bei 113,0 ± 25,7 mg% ($p < 0,025$).
Die Berechnung der Absolutmengen ergab keine signifikanten Änderungen.

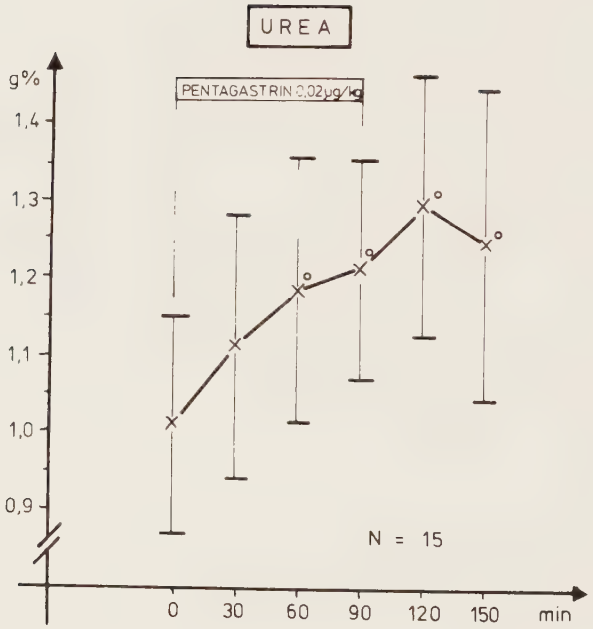

Abb. 2
Mittlerer Anstieg der Harnstoffkonzentration im Urin unter Gabe von Pentagastrin bei 15 Patienten (Angaben in $\bar{x} \pm$ SEM; bei signifikanter Differenz gegenüber dem Ausgangswert sind die Mittelwerte durch Kreise gekennzeichnet).

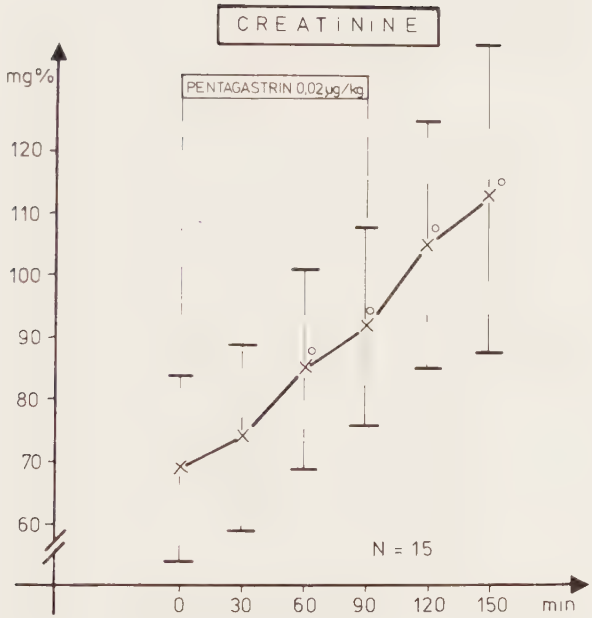

Abb. 3
Mittlerer Anstieg der Kreatininkonzentration im Urin unter Pentagastrininfusion bei 15 Patienten (Angaben in $\bar{x} \pm$ SEM; signifikante Anstiege gegenüber dem Ausgangswert sind durch Kreise gekennzeichnet).

3.1.3.4 Natrium (Abb. 4)

Die Ausgangskonzentration des Natriums in der Sammelperiode vor der Pentagastrininfusion lag bei 66,5 ± 12,6 mval/l. 30 Minuten nach Infusionsbeginn stieg die Konzentration auf 77,13 ± 13,4 mval/l ($p < 0,025$). Das entspricht einer mittleren Zunahme der Einzelwerte um 21 %. In der Folgeperiode kam es zu einem Anstieg auf 96,8 ± 16,8 mval/l, entsprechend einer Zunahme um 64 % ($p < 0,005$). Nach weiteren 30 Minuten lagen die Werte bei 104,7 ± 19,0 mval/l ($p < 0,01$, mittlere Zunahme 88 %). In der ersten Sammelperiode der Nachphase betrug die Konzentration noch 97,7 ± 19,4 mval/l ($p < 0,025$, mittlere Zunahme 65 %). Die letzte Sammelperiode der Nachphase ergab eine Konzentration von 79,7 ± 17,2 mval/l ($p < 0,15$, mittlere Zunahme 37 %).

Die Berechnung der Absolutmengen ergab bei einem Ausgangswert von 2,47 ± 0,56 mval eine signifikante Zunahme auf 3,10 ± 0,81 mval in der ersten Periode nach Beginn der Pentagastrininfusion ($p < 0,05$). Weitere 30 Minuten später betrug die ausgeschiedene Menge 2,82 ± 0,64 mval Natrium ($p < 0,025$). Die übrigen berechneten Absolutmengen ergaben keine signifikanten Differenzen zum Ausgangswert.

3.1.3.5 Kalium (Abb. 5)

Die Ausgangskonzentration des Kaliums lag 30 Minuten vor der Pentagastrininfusion bei 42,2 ± 7,9 mval/l. In den ersten 30 Minuten unter Pentagastrininfusion stieg die Konzentration auf 46,2 ± 9,8 mval/l an.
In der folgenden Sammelperiode kam es zu einem weiteren Anstieg auf 51,8 ± 10,5 mval/l ($p < 0,0125$) und nach 90 Minuten unter Pentagastrininfusion betrug die Konzentration 55,0 ± 10,3 mval/l, entsprechend einer mittleren Zunahme um 42 % ($p < 0,005$). Auch 30 Minuten nach Absetzen von Pentagastrin lagen die Werte bei 55,5 ± 9,6 mval/l ($p < 0,005$, mittlere Zunahme 54 %) und fielen in der letzten Sammelperiode nur geringfügig auf 54,8 ± 9,3 mval/l ab ($p < 0,01$, mittlere Zunahme 51 %).
Die absolut ausgeschiedenen Mengen von Kalium im Urin waren nicht signifikant erhöht.

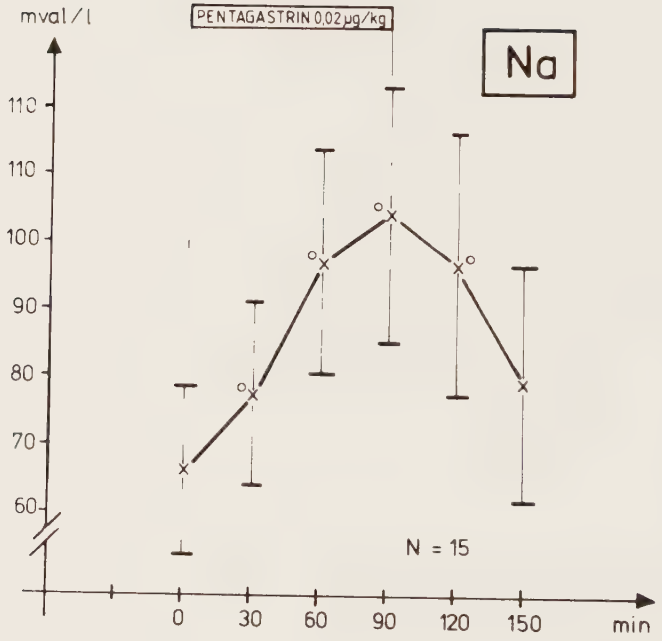

Abb. 4
Mittlerer Anstieg der Konzentration von Natrium im Urin unter Pentagastrininfusion bei 15 Patienten. (Angaben in $\bar{x} \pm$ SEM; signifikante Anstiege gegenüber dem Ausgangswert sind durch Kreise gekennzeichnet).

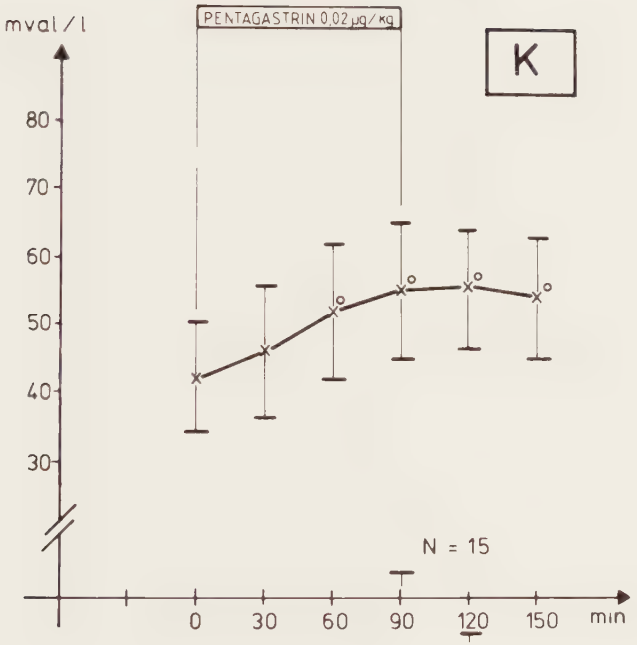

Abb. 5
Mittlerer Anstieg der Konzentration von Kalium im Urin unter Pentagastrininfusion bei 15 Patienten. (Angaben in $\bar{x} \pm$ SEM; signifikante Anstiege gegenüber dem Ausgangswert sind durch Kreise gekennzeichnet).

3.1.3.6 Kalzium (Abb. 6)

Der Ausgangswert lag bei 1,1 ± 0,35 mmol/l. Nach 30 Minuten Pentagastrininfusion fiel die Konzentration zunächst gering auf 1,0 ± 0,38 mmol/l ab. Nach weiteren 30 Minuten kam es zu einem Anstieg auf 1,48 ± 0,48 mmol/l ($p < 0,1$, mittlere Zunahme der Einzelwerte 62 %). In der letzten Sammelperiode unter Pentagastrininfusion stiegen die Werte signifikant auf 1,72 ± 0,57 mmol/l an ($p < 0,05$), entsprechend einer mittleren Zunahme um 71 %. In der ersten Sammelperiode der Nachphase lag die Konzentration bei 1,73 ± 0,58 mmol/l ($p < 0,05$) und fiel dann auf 1,58 ± 0,52 mmol/l in der letzten Sammelperiode ab, lag damit aber noch signifikant über dem Ausgangswert ($p < 0,05$).

3.1.3.7 Magnesium (Abb. 7)

In der Sammelperiode vor Pentagastrininfusion ergab sich eine mittlere Konzentration von 2,01 ± 0,34 mmol/l. Nach den ersten 30 Minuten unter Pentagastrininfusion fiel die Konzentration zunächst gering auf 1,98 ± 0,36 mmol/l ab, stieg dann jedoch in der Folgeperiode auf 2,46 ± 0,31 mmol/l an ($p < 0,05$). Die Einzelwerte stiegen im Mittel um 53 %. In der letzten Sammelperiode unter Pentagastrin ergab sich eine weitere Zunahme der Magnesiumkonzentration (um 104 %) auf 3,06 ± 0,39 mmol/l ($p < 0,01$). Nach Absetzen von Pentagastrin fiel die Konzentration auf 2,81 ± 0,46 mmol/l ab, war gegenüber dem Ausgangswert aber noch signifikant erhöht ($p < 0,0125$). In der letzten Sammelperiode der Nachphase lag die Magnesiumkonzentration mit 2,80 ± 0,35 mmol/l noch eindeutig über dem Ausgangswert ($p < 0,025$, mittlere Zunahme 90 %).

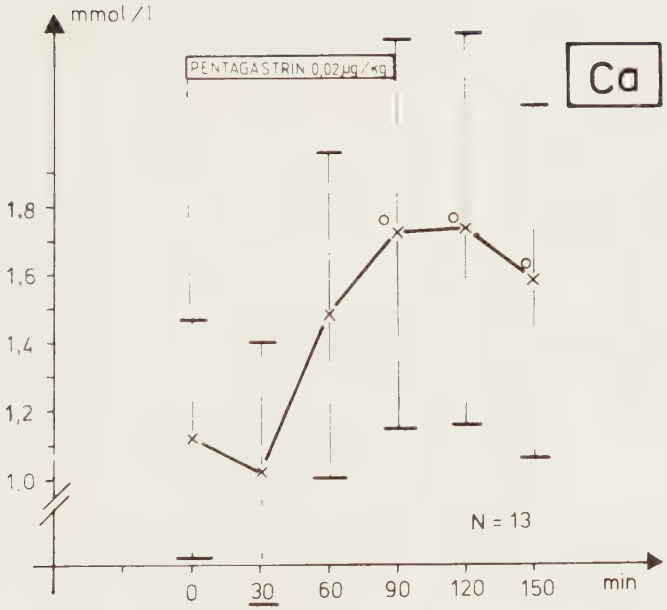

Abb. 6
Mittlerer Anstieg der Konzentration von Kalzium im Urin unter Pentagastrininfusion bei 15 Patienten. (Angaben in $\bar{x} \pm$ SEM; signifikante Anstiege gegenüber dem Ausgangswert sind durch Kreise gekennzeichnet).

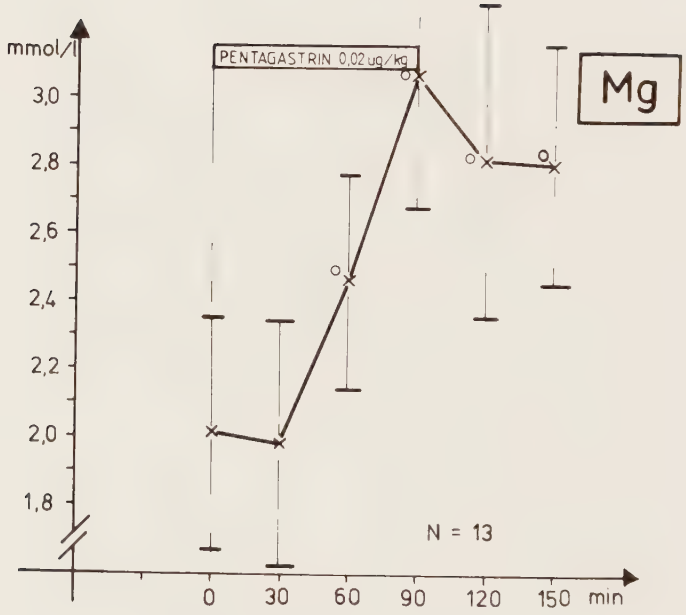

Abb. 7
Mittlerer Anstieg der Konzentration von Magnesium im Urin unter Pentagastrininfusion bei 15 Patienten. (Angaben in $\bar{x} \pm$ SEM; signifikante Anstiege gegenüber dem Ausgangswert sind durch Kreise gekennzeichnet).

3.1.3.8 Osmolalität (Abb. 8)

Der Ausgangswert betrug vor Pentagastrininfusion 336,2 ± 55,4 mosm/kg H_2O. 30 Minuten nach Beginn der Pentagastrininfusion stiegen die Werte auf 366,9 ± 70,6 mosm/kg H_2O. Nach weiteren 30 Minuten ergab sich ein signifikanter Anstieg auf 404,6 ± 67,1 mosm/kg H_2O ($p < 0,01$), entsprechend einer mittleren Zunahme der Einzelwerte um 22 %. In der letzten Sammelperiode unter Pentagastrin war ein weiterer Anstieg auf 445,4 ± 57,6 mosm/kg H_2O zu verzeichnen ($p < 0,01$, mittlere Zunahme 48 %). Die Mittelwerte der ersten Sammelperiode der Nachphase lagen bei 414,6 ± 51,2 mosm/kg H_2O ($p < 0,01$). In der letzten Sammelperiode der Nachphase betrug die Osmolalität 418,1 ± 62,0 mosm/kg H_2O und war damit noch signifikant gegenüber dem Ausgangswert erhöht ($p < 0,01$).

3.2 Teil II: Untersuchung der Wirkung von Pentagastrin auf den Vasopressinspiegel im Serum von 3 Probanden

Die radioimmunologisch bestimmten Ausgangswerte der Vasopressinspiegel im Serum bei 3 nierengesunden, hydrierten Probanden lagen alle unter 1,0 µE/ml. Bereits 5 Minuten nach Beginn der Pentagastrininfusion stieg der Spiegel bei einem Probanden auf 4,9 µE/ml. Bei den anderen zwei Probanden war 10 Minuten nach Infusionsbeginn ein Anstieg auf 2,4 bzw. 1,9 µE/ml zu verzeichnen. 15 Minuten nach Infusionsbeginn hatten alle 3 Probanden deutlich erhöhte Blutspiegel (zwischen 2,5 und 4,5 µE/ml) erreicht, die sich während der restlichen Infusionsdauer von Pentagastrin nur mäßig veränderten (Abb.9).

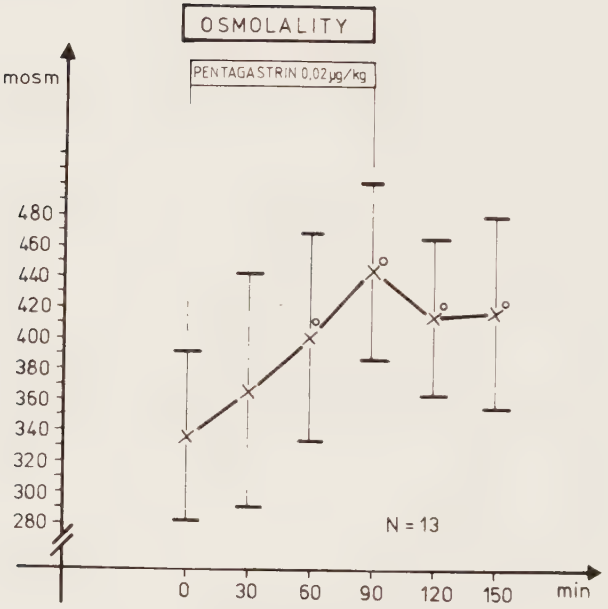

Abb. 8
Mittlerer Anstieg der Osmolalität im Urin unter Pentagastrininfusion bei 13 Patienten.
(Angaben in $\bar{x} \pm$ SEM; signifikante Anstiege gegenüber dem Ausgangswert sind durch Kreise gekennzeichnet).

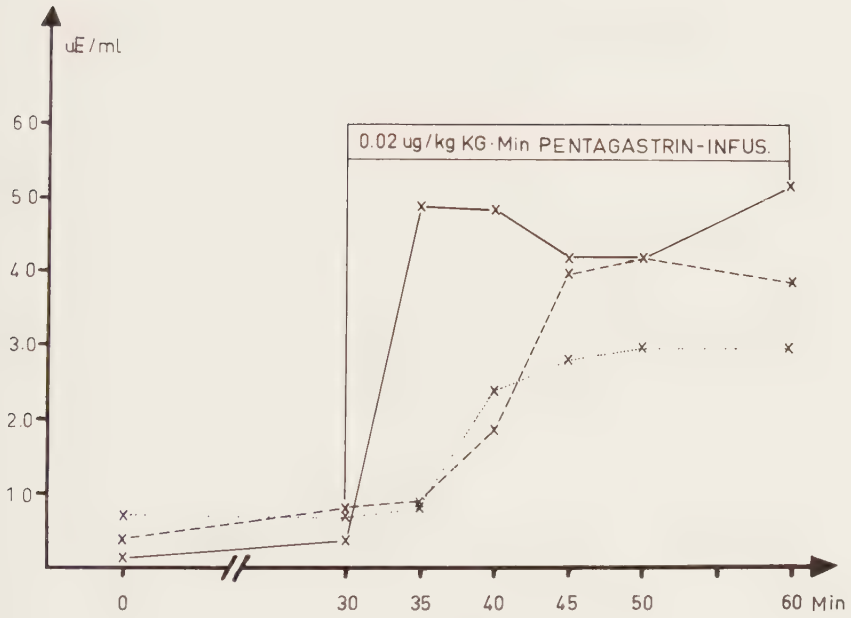

Abb. 9
Vasopressinspiegel im Serum unter Pentagastrininfusion bei 3 Probanden.

4. Diskussion der Ergebnisse

Nach der Entdeckung des Gastrins im Jahre 1905 durch EDKINS gelang es 1964 GREGORY und TRACY aus der Antrummucosa des Schweines zwei lineare Polypeptide mit 17 Aminosäuren zu isolieren, die zu einer Stimulation der Salzsäureproduktion im Magen führen. Sie nannten die isolierten Polypeptide Gastrin I und Gastrin II. Gastrin II unterscheidet sich vom Gastrin I durch eine Sulfatgruppe am Tyrosin.

Durch den Fortschritt der radioimmunologischen Technik konnten inzwischen weitere chemische Verbindungen mit derselben physiologischen Wirkung und verschiedenen Molekulargewichten isoliert werden. Es handelt sich um das "mini"-, "heptadecapeptide"-, "big"- und "big-big"-Gastrin (REHFELD und STADIL, 1973). Wie Gastrin wirken auch ein carboxy-terminales Tetrapeptid und ein synthetisches Pentagastrin.

McGUIGAN (1968) konnte durch Immunfluoreszenztechnik mit Hilfe von Gastrinantikörpern die hormonbildenden Zellen in den basalen Schichten der Antrummucosa lokalisieren. Weiterhin wiesen LOMSKY u. Mitarb. (1969) mit Hilfe von Gastrinantikörpern eine Fluoreszenz der D-Zellen im Pankreas nach. Inzwischen wurde immunoreaktives Gastrin auch im menschlichen Duodenum und Jejunum gefunden (BERSON und YALOW, 1971).

Gastrinfreisetzende Faktoren sind in der ersten Magenphase vagale Reize, in der zweiten und dritten Phase lokale Mechanismen wie Dehnung des Magens sowie eine chemische Stimulierung durch Aminosäuren oder Äthylalkohol. Ebenfalls kann Acetylcholin die Freisetzung von Gastrin bewirken (GROSSMANN, 1966). Auch eine durch Insulin hervorgerufene Hypoglykämie steigert die Gastrinsekretion (KORMANN u. Mitarb., 1970). Weiterhin konnte BERSON (1970) einen radioimmunologisch meßbaren Anstieg von Gastrin nach intravenöser Kalziuminfusion nachweisen.

Wichtigster Hemmeffekt der Gastrinsekretion ist die Anwesenheit von Säure im Antrumbereich, beginnend bei einem pH von 3, wie YALOW und BERSON (1970) durch radioimmunologische Messungen sichern konnten. Neuere Untersuchungen haben gezeigt, daß der basale Gastrinspiegel durch intravenöse Zufuhr von Sekretin (HANSKY u. Mitarb., 1971) und Glukagon (HANSKY u. Mitarb., 1973) gesenkt werden kann.

Außer den bekannten Wirkungen von Gastrin auf die Säure- und Pepsinsekretion im Magen fanden SMITH und HOGG (1966) eine Steigerung der Magenperistaltik, eine Erhöhung der Bikarbonat- und Enzymsekretion im Pankreas sowie eine Zunahme des Galleflusses nach Verabreichung von Gastrin.

An Dünndarmabschnitten von Hamstern wurde der Einfluß von Gastrin, Sekretin und Cholezystokinin auf die Darmmucosa untersucht (GARDNER u. Mitarb., 1967). Die Wirkung dieser Enterohormone besteht in einer Verminderung der Flüssigkeitsaufnahme sowie einem Absinken des Natrium- und Chloridtransportes durch die Darmwand.

GINGELL u. Mitarb. (1968) infundierten Hunden Pentagastrin und fanden eine Verminderung der Wasser- und Natriumabsorption im Ileum sowie eine Zunahme der Sekretion von Kalium im Ileum und Jejunum.

Die intravenöse Zufuhr von radioaktiv markiertem Gastrin bei Hunden und Ratten ergab eine Speicherung in den Nieren (NEWTON und JAFFE, 1970; v. BERGER u. Mitarb., 1974).

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, daß die Nieren im Metabolismus des Gastrin eine wesentliche Rolle spielen. So weisen nephrektomierte Patienten und Patienten mit chronischer Nierenkrankheit erhöhte Gastrinspiegel auf (MAXWELL u. Mitarb., 1971; KORMAN u. Mitarb., 1972). Durch die Bestimmung von Gastrin in der Nierenarterie, in der Nierenvene und im Urin unter Normalbedingungen und unter Acetylcholinstimulierung beim Hund zeigte sich, daß die Nieren in der Lage sind, erhöhte Gastrinspiegel durch Metabolisierung zu inaktivieren und nur ein sehr geringer Teil des Gastrins im Urin erscheint (BOOTH u. Mitarb., 1973).

BARLET (1973) untersuchte bei Schafen die Wirkung von Gastrin auf die Ausscheidung von Kalzium, Magnesium, anorganischem Phosphor und Wasser durch den Darm und die Nieren. Dabei ließ sich ein signifikanter Anstieg der Ausscheidung von Wasser, Kalzium und anorganischem Phosphor in den Fäzes sowie ein signifikanter Abfall von Kalzium und anorganischem Phosphor im Serum nachweisen. Im Urin fanden sich keine signifikanten Änderungen.

KAPLAN u. Mitarb. (1972) erzeugten bei Schafen eine akute metabolische Alkalose und fanden einen signifikanten Anstieg von Gastrin und Parathormon.

In einer weiteren Untersuchung über die verschiedenen Wirkungen von Gastrin stellten COOPER u. Mitarb. (1972) eine Stimulierung von Calcitonin fest.

Von BERGER und GERTZ (1976) untersuchten den Einfluß von Pentagastrin auf die Ausscheidungsfunktion der Nieren bei Ratten durch Bestimmung der Osmolalität und der Konzentration von Harnstoff, Chlorid, Natrium und Kalium im Urin sowie im Nierengewebe, die signifikant anstiegen, so daß ein Vasopressin-ähnlicher Effekt von Gastrin vermutet wurde.

In den vorliegenden Untersuchungen wurde bei Patienten, die nach anamnestischen, klinischen und biochemischen Befunden keine Niereninsuffizienz aufwiesen, nach einer Empfehlung von WORMSLEY u. Mitarb. (1966) Pentagastrin in einer Dosierung von 0,02 µg/kg Körpergewicht pro Minute intravenös infundiert und vor, während und nach der Pentagastrininfusion die Konzentration von harnpflichtigen Stoffen und Elektrolyten im Blut und im Urin bestimmt.

Bei dieser Dosierung von Pentagastrin wird eine submaximale Stimulierung der Magensäure erreicht, ohne daß Nebenwirkungen wie Bauchkrämpfe, Übelkeit oder Blutdruckschwankungen auftreten, wie sie erst bei einer Dosierung von 0,1 µg/kg KG/min beobachtet werden.

Bereits 30 Minuten nach Beginn der Pentagastrininfusion trat eine Zunahme der Konzentrationen von Elektrolyten, Harnstoff und Kreatinin auf, was sich auch in einer - allerdings noch nicht signifikanten - Erhöhung der Osmolalität von 336,2 ± 55,4 mosm/kg H_2O auf 366,9 ± 70,6 mosm/kg H_2O ausdrückte. Bereits in der zweiten Urinsammelperiode (60 Minuten nach Beginn der Pentagastrininfusion) stiegen die Konzentrationen von Harnstoff, Kreatinin, Natrium, Kalium und Magnesium signifikant an; auch die Osmolalität war mit 404,6 ± 67,1 mosm/kg H_2O gegenüber dem Ausgangswert signifikant erhöht. Nach weiteren 30 Minuten war ebenfalls die Kalziumkonzentration im Urin signifikant erhöht. Die Osmolalität erreichte einen Wert von 445,4 ± 67,1 mosm/kg H_2O und fiel bereits unmittelbar (0 - 30 Minuten) nach Absetzen der Pentagastrininfusion auf 414,6 ± 51,2 mosm/kg H_2O ab. Am Ende des Versuchs betrug die Osmolalität noch 418,1 ± 62,0 mosm/kg H_2O und war damit immer noch gegenüber dem Ausgangswert signifikant erhöht.

Errechnet man die mittlere prozentuale Zunahme der Einzelwerte, so ergibt sich nach einer Pentagastrininfusion über 90 Minuten für die Osmolalität eine Zunahme um die Hälfte. Das Urinvolumen stieg in der ersten Sammelperiode über 30 Minuten nach Beginn der Pentagastrininfusion zunächst um 2,8 ml von 43,3 ± 8,8 ml/30 min auf 46,1 ± 9,1 ml/30 min an und fiel erst 60 Minuten nach Beginn der Pentagastrininfusion auf 36,9 ± 10,2 ml/30 min ab. Ein signifikanter Abfall war nach 90 Minuten unter Pentagastrin nachzuweisen (30,5 ± 5,2 ml/30 min). Die niedrigste Urinausscheidung pro 30 Minuten betrug 27,1 ± 4,0 ml in der ersten Sammelperiode nach Absetzen der Pentagastrininfusion. Nach weiteren 30 Minuten stieg die Urin-

menge dann wieder auf 32,8 ± 6,3 ml an und lag damit noch signifikant unter dem Ausgangswert vor der Pentagastrininfusion. Vergleicht man die Veränderungen der Urinvolumina unter Pentagastrininfusion (Abb. 10), so setzt die prozentuale Zunahme der Osmolalität früher ein und ist stärker ausgeprägt als die Verminderung der Urinvolumina. So hat 90 Minuten nach Beginn der Pentagastrininfusion die Osmolalität um 48 % zugenommen, das Urinvolumen aber nur um 18 % abgenommen.

Unter Einwirkung von Pentagastrin kommt es lediglich zu einem signifikanten Anstieg der Konzentrationen von Natrium, Kalium, Magnesium, Kalzium, Harnstoff und Kreatinin, jedoch nicht zu einem Anstieg der absolut ausgeschiedenen Mengen dieser Stoffe und daher auch zu keinen signifikanten Änderungen der Konzentrationen von Elektrolyten, Harnstoff und Kreatinin im Serum.

Die Vasopressinspiegel im Serum bei 3 hydrierten Probanden stiegen bereits 5 - 10 Minuten nach Beginn der Pentagastrininfusion deutlich an und blieben bis zum Ende der Infusion konstant hoch.

Somit kann der Anstieg der Osmolalität im Urin nach Gabe von Gastrin als Vasopressineffekt gedeutet werden, jedoch spricht die geringere Volumenabnahme im Verhältnis zur Osmolalitätszunahme für einen zusätzlichen Effekt von Gastrin auf die Konzentrationsfunktion der Niere für harnpflichtige Stoffe und Elektrolyte.

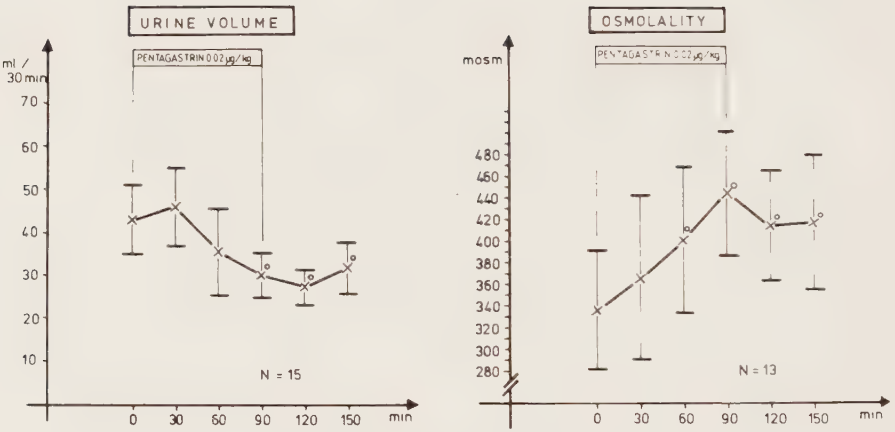

Abb. 10
Vergleich der Abnahme des Urinvolumens und der Zunahme der Osmolalität unter Pentagastrin.

5. Zusammenfassung

Während oder kurz nach einer intravenösen Infusion mit Pentagastrin über 90 Minuten beim Menschen stiegen die Konzentrationen von Natrium, Kalium, Kalzium, Magnesium, Harnstoff und Kreatinin im Urin signifikant an. Die höchsten Konzentrationen wurden 90 bzw. 120 Minuten nach Beginn der Infusion erreicht. Natrium stieg bei einem Ausgangswert von 66,5 ± 12,6 mval/l ($\bar{x}$ ± SEM, n = 15) auf einen Wert von 104,9 ± 19,0 mval/l an, Kalium von 42,2 ± 7,9 mval/l auf 55,5 ± 9,6 mval/l, Kalzium von 1,1 ± 0,3 mmol/l auf 1,7 ± 0,3 mmol/l, Magnesium von 2,0 ± 0,3 mmol/l auf 3,1 ± 0,4 mmol/l, Harnstoff von 1,0 ± 0,1 g% auf 1,3 ± 0,2 g% und Kreatinin von 68,9 ± 14,5 mg% auf 105,3 ± 21,3 mg%.

Entsprechend stieg die Osmolalität bei einem Ausgangswert von 336,2 ± 55,4 mosm/kg H_2O nach Pentagastrininfusion über 90 Minuten auf 445,4 ± 57,6 mosm/kg H_2O an. Durchschnittlich nahmen die Einzelwerte zu diesem Zeitpunkt um 48 % zu, während das Urinvolumen nur um 18 % abnahm.

Die radioimmunologisch ermittelten Vasopressinwerte bei 3 nierengesunden, hydrierten Probanden stiegen unter derselben Pentagastrindosierung (0,02 µg/kg KG/min) bereits nach 5 - 10 Minuten deutlich an und blieben über die Dauer der Pentagastrininfusion konstant erhöht.

Diese Ergebnisse legen nahe, daß Gastrin einen vasopressinstimulierenden Effekt besitzt. Es findet sich jedoch keine strenge Korrelation zwischen der Volumenabnahme und der Osmolalitätszunahme des Urins, was bei einer alleinigen Wirkung des Vasopressins zu erwarten wäre. Gastrin scheint somit zusätzlich einen direkten Einfluß auf die Konzentrationsfunktion der Niere zu haben.

6. Schrifttumsverzeichnis

BARLET, J.P.: The influence of Gastrin on the fecal and urinary excretion.
Horm. Met. Res. 5, (1973), 124 - 128

v. BERGER, L., KAMENISCH, W., RAPTIS, S., PFEIFFER, E.F.:
Verteilung von 125 J-Gastrin in der Ratte
In: Nuklearmedizin, Ergebnisse in Technik, Klinik und Therapie. 11. Jahrestagung der Gesellschaft für Nuklearmedizin, Athen 1973. Hrsgb.: H.W. Pabst. Stuttgart - New York, Schattauer-Verlag 1974

v. BERGER, L., GERTZ, K.H.:
Influence of Pentagastrin on the concentrating ability in the kidney.
Pflügers Archiv, Europ. J. Physiol. Suppl. 362, (1976), R 48

BERSON, S.A., WALSH, I.H., YALOW, R.S.:
Radioimmunoassay of Gastrin in human plasma and regulation of gastrin secretion.
XVI Nobel Symposium. Frontiers in gastrointestinal hormone research, Almqvist u. Wiksell, Stockholm 1970

BERSON, S.A., YALOW, R.S.:
Nature of immunoreactive Gastrin extracted from tissues of gastrointestinal tract.
Gastroenterology 60, (1971), 215 - 222

BOOTH, R.A.D., REEDER, D.D., HJELMQUIST, H.B., BRANDT, E.N., THOMPSON, J.C.:
Renal inactivation of endogenous Gastrin in dogs.
Arch. Surg. 106, (1973), 851 - 861

COOPER, C.W., BIGGERSTAFF, C.R., WISEMAN, C.W., CARLONE, M.F.:
Hypocalcemic effect of pentagastrin and related gastrointestinal hormonal peptides in the rat.
Endocrinology 91, (1972), 1455 - 1461

EDKINS, J.S.: On the chemical mechanism of gastric secretion.
Proc. Roy. Soc. (London). 76 (1905) 376 - 379

GARDNER, J.D., PESKIN, G.W., GERDA, J.J., BROOKS, F.P.:
Alternations of in vitro fluid and elektrolyte absorption by gastrointestinal hormones.
Am. J. Surgery 113, (1967), 57 - 64

GINGELL, J.C., DAVIES, M.W., SHIELDS, R.:
Effects of synthetic gastrin-like pentapeptide upon the intestinal transport of sodium, potassium and water.
Gut 9, (1968), 111 - 116

GREGORY, R.A., TRACY, H.J.:
The constitution and properties of the two gastrins extracted from the hog antral mucosa.
Gut 5, (1964), 103 - 107

GROSSMANN, M.I. (ed.):
Gastrin
University of California Press,
Berkely 1966

HANSKY, J., SOVENY, C., KORMANN, M.G.:
The effect of glucagon on serum gastrin I.
Studies in normal subjects.
Gut 14, (1973), 457 - 458

HANSKY, J., SOVENY, C., KORMANN, M.G.:
Effect of secretion on serum gastrin as
measured by radioimmunoassay.
Gastroenterology, 61, (1972), 62 - 68

KAPLAN, E.L., PESKIN, G.W., JAFFE, B.M.:
The effects of acute metabolic acid-base
changes on secretion of gastrin and para-
thyroid hormone.
Surgery 72, (1972), 53 - 59

KORMANN, M.G., SOVENY, C., HANSKY, J.:
The response of serum gastrin to insulin
hypoglycemia.
Scand. J. Gastroent. 6, (1970), 71 - 75

KORMANN, M.G., LAVER, M.C., HANSKY, J.:
Hypergastrinemia in chronic renal failure.
Brit. Med. J. 1, (1972), 209 - 210

LOMSKY, R., LANGR, F., VORTEL, V.:
Immunohistochemical demonstration of gastr
in mammalion islets of Langerhans.
Nature 223, (1969), 618 - 619

MAXWELL, J.G., MOORE, J.G., DIXON, J.:
Gastrin levels in anephric patients.
Surgery Forum 22, (1971), 305 - 306

McGUIGAN, J.E.: Gastric mucosal intracellular localization of gastrin by immunofluorescence.
Gastroenterology 55, (1968), 315 - 327

NEWTON, W.T., JAFFE, B.M.:
The fate of intravenously administered radiolabeled gastrin.
Surgery 69, (1970), 34 - 40

REHFELD, J.F., STADIL, F.:
Gel filtration studies on immunoreactive gastrin serum from Zollinger-Ellison patients.
Gut 14, (1973), 369 - 373

SMITH, A.N., HOGG, D.:
Effect of gastrin II on the mobility of gastrointestinal tract.
Lancet (1966), 403 - 404

WAGNER, H., MAIER, V., FRANZ, V.E.:
Improved method and its clinical application of a radioimmunoassay of Arginine-Vasopressin in human serum.
Hormone Met. Research 9,(1977), 223 - 227

WORMSLEY, K.G., MAHONEY, M.P., MARGARET, N.G.:
Effects of a Gastrin-like pentapeptide on stomach and pancreas.
Lancet 1, (1966), 993 - 996

YALOW, R.S., BERSON, S.A.:
Radioimmunoassay of gastrin
Gastroent. erology 59, (1970), 1 - 14

Lebenslauf

Als Sohn des Kaufmanns Ernst Fischbach und seiner Ehefrau Lucia wurde ich, Rainer Fischbach, am 4. September 1950 in Friedrichshafen geboren.

Von 1956 bis 1960 besuchte ich die Pestalozzi-Grundschule und von 1960 bis 1969 das Graf-Zeppelin-Gymnasium in Friedrichshafen. Abitur am 25.6.1969 dortselbst.

Nach Ableistung des Zivildienstes am Krankenhaus Tettnang und einer weiteren 2-jährigen Tätigkeit als Krankenpflegehelfer studierte ich an den Universitäten Ulm und Freiburg, wo ich am 30.8.1977 den zweiten Teil des Staatsexamens ablegte.

Am 2. April 1978 begann mein Internatsjahr am Elisabethen-Krankenhaus in Ravensburg und endete am 27.4.1979 mit dem dritten Teil des Staatsexamens.